Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Marburg.

Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkung des Dulcins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Adolf Seiser
approb. Arzt aus München.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MARBURG
Buchdruckerei von Joh. Hamel
1919.

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg
am 26. September 1919.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Professor Dr. Gürber.

Einleitung.

Während Harnstoff wie Carbaminsäure, letztere infolge der freien Carboxylgruppe, keinerlei narkotische Wirkung zeigen, tritt diese bei den Urethanen, den Estern der Carbaminsäure deutlich in die Erscheinung. Bei den Harnstoffderivaten führt die Häufung der Alkyle zu gesteigerter Wirksamkeit. Von den Substitutionsprodukten des Ringsystems kommt neben dem Maretin, bei dem gemäß seiner chemischen Zusammensetzung die antipyretische Wirkung im Vordergrund der pharmakologischen Bedeutung steht, das Phenetidinderivat Dulcin von der Formel

$$C_6H_4 \begin{cases} OC_2H_5 \\ NH\text{-}CO\text{-}NH_2 \end{cases}$$

in Betracht.

Dulcin, ein Süßstoffpräparat, von der Firma J. D. Riedel im Jahre 1893 in den Handel gebracht, hatte seither die mannigfachste pharmakologische Beurteilung erfahren. Die Urteile schwankten selbstverständlich mit der Art und Größe der Versuchstiere bezw. der Dosis der verfütterten Dulcingaben. Die erste, von Stahl durchgeführte, pharmakologische Prüfung gelangte zu dem Ergebnis, daß Dulcin selbst in beträchtlichen Dosen den Tieren ohne Schaden verabreicht werden könne. Es wurde lediglich eine geringe antipyretische Wirkung festgestellt. In der Folge schlossen sich die Untersuchungen von Paschkis, Hager, Robert, Ewald und Sterling, die sich auch auf Versuche am Menschen, teilweise am pathologisch veränderten Organismus, erstreckten, im wesentlichen der Stahl'schen Erklärung an. Dagegen fand Kossel, bei Tagesdosen von 2—4 g, nach Nahrungsverweigerung und sichtlichem Verfall Gallenfarbstoff im Urin von 2 Hunden. Die ungünstigsten

Resultate lieferten die Untersuchunden von Aldehoff. Er berichtet von kleinen Hunden, bei denen die Maximaldosis angeblich um das dreifache überschritten wurde: In den ersten Tagen Störungen des Allgemeinbefindens neben verminderter Freßlust, Erbrechen und Apathie; dann Abmagerung und dunkler Harn mit deutlich ikterischem Schaum, endlich fortschreitende Kachexie bis zu dem nach drei Wochen erfolgten Tode. Blutveränderungen, wie sie bei großen Dosen von Phenazetin, ebenfalls einem Phenetidinderivat, auftreten, wurden bei Dulcin nie beobachtet.

Die bisherigen, einander vielfach wiedersprechenden Untersuchungsergebnisse boten die Veranlassung, die Einwirkung des Dulcins auf Nervensystem, auf Muskulatur und Herz einmal experimentell näher zu beleuchten. Die öfters erwähnte, auch von Treupel und Hinsberg nachgewiesene Antipyrese, ganz besonders aber die chemische Beschaffenheit des Dulcins ließen eine spezifische Beeinflussung des Zentralnervensystems vermuten. Diese Erwägungen waren bestimmend für die Anordnungen und den Gang der folgenden Untersuchungen.

I. Wirkung auf das Zentralnervensystem.

A) Versuche mit Froschlarven.

In der Reihe pharmakologischen Experimente ergaben die ersten Orientierungsversuche, bei denen Froschlarven in die aus den Tabellen 1 und 2 ersichtlichen Lösungen von Dulzin-Wasser gebracht wurden, bereits wertvolle Aufschlüsse: Während in der Lösung 1 : 2500 nach 30 Min. ein Stadium der Ruhe, nach 60 Min. erhöhte Erregbarkeit und nach 2 Stunden 15 Min. die typischen Zeichen der Gehirnnarkose auftraten, war in der Lösung 1 : 5000 keinerlei Wirkung zu beobachten. Zwischen diesen beiden Konzentrationen lag also der Grenzwert einer augenscheinlichen Wirkung.

Tabelle 1.

Zeit	Lösung	Lösung	Lösung
Um 4 h 45′	1 : 1000	1 : 1250	1 : 1660
nach 15′	—	Froschlarve steht ruhig i. d. Lösung	Auffallend ruhig
nach 30′	Erhöht. Erregbarkeit b. Beklopfen der Glasschale	—	Starke Erregbarkeit
nach 60′	Narkose. Herz schlägt	Keine spontane Bewegung mehr Bewegung in Zwangslage	Noch vereinzelte Spontanbewegungen
nach 1 h 15′	Totalnarkose. In Wasser zurück	—	—
nach 1 h 30′	Noch reguugslos Herz schlägt	Vollnarkose. In Wasser zurück	Bewegungen auf starke Reize
nach 1 h 45′	Regungslos. Herz schlägt	Regungslos. Herz schlägt	Kompl. Lähmg. In Wasser zurück
nach 2 h 15′	Erste Bewegung auf Reize	Vereinzelte Spontanbewegungen	—
nach 20 h	Erholt. Noch geringe Lebhaftigkeit	Vollständig erholt	Vollständig erholt

Tabelle 2.

Zeit	Lösung	Lösung	Lösung
Um 4 h 45′	1 : 2500	1 : 5000	1 : 10000
nach 30′	Stadium d. Ruhe	—	—
nach 60′	Erregt; zeitweilig krampfartige Bewegungen	—	—
nach 1 h 45′	Keine erkennbare Veränderung des Zustandes		
nach 2 h 15′	Gehirnnarkose: Zucken b. starken Reizen, vollkomm. Gleichgewichtsstörungen		
nach 20 h	Zustand unverändert	Keine Aenderung des Zustandes In Lösung 1 : 1000 gebracht	In Lösung 1 : 1250 gebracht
nach weiteren 30′		Narkose. Herz schlägt	Keine Spontanbewegung. mehr. Krämpfe auf stärkere Reize

Der zweite Versuch ergänzte das Resultat. Eine Lösung 1 : 3000 bot die gleichen Veränderungen wie die Lösung 1 : 2500 und ergab noch eine Vollnarkose nach 72 Stunden. Weitere Versuche bestätigten diese Erfahrung. Hans Meyer und Overton berechnen die Wirkungsstärke eines Narkotikums nach der geringsten molekularen Konzentration, welche zur Narkose schwimmender Froschlarven genügt. In der aus der Konzentration 1 : 3000 zu ermittelnden Molekularkonzentration liegt also der narkotische Schwellenwert des Dulzins.

Tabelle 3.

Zeit	Lösung	Lösung	Lösung	Lösung
Um 6 h 5′	1 : 1660	1 : 2000	1 : 2500	1 : 3000
nach 15 h	Kein Lebens-zeichen. In Wasser zurück	Vollnarkose In Wasser zurück	Gleich-gewichts-störungen	Gewichtsstör. Vereinz. Spon-tanbewegung.
nach 18 h	Kein Lebens-zeichen	Erholt	Unverändert. Zuckungen bei starken Reizen	Unverändert
nach 40 h	Kein Lebens-zeichen		Zuckungen in Rückenlage	Unverändert
nach 48 h	„		Unverändert	Keine Spon-tanbewegung. mehr
nach 72 h	„		Narkose. (Nicht weiter verfolgt)	Vollnarkose. Herz schlägt
nach 96 h				Zustand unverändert. Herz schlägt

Der Ablauf der Narkose bot das typische Bild der Gehirnnarkose, wie es die indifferenten Narkotika oder wenigstens die nach ihrer Art wirkenden Stoffe zeigen: Nach kurzer Ruhe ein Stadium von größerer Lebhaftigkeit ein hypnotisches Stadium mit erhöhter Reflexerregbarkeit und ein Toleranzstadium der Zwangslage, schließlich gefolgt von der Lähmung der lebenswichtigen Zentren. Für die Wirkungsweise des Dulzins nach Art der indifferenten Narkotika spricht ferner die rasche Erholung der gelähmten Tiere, sobald sie in Wasser zurückversetzt wurden. Dabei zeigte sich, daß die Rückdiffusion um so schneller vor sich ging, je geringer die Konzentration der lähmenden Lösung war, obwohl die Tiere erst nach vollkommen schlaffer Lähmung unter die alten Lebensbedingungen gesetzt wurden.

B) Versuche mit Fröschen.

Die folgende Versuchsreihe stellte die narkotische Wirkung des Dulzins an Fröschen fest. Sie lagen in einer mit Drahtgitter überdachten Glasschale in Dulzin-Wasser,

wobei die Höhe des Flüssigkeitsspiegels immer so bemessen war, daß die Atmungstätigkeit nicht behindert wurde.

Die Vorstadien der Narkose waren hier in Anbetracht der sitzenden Stellung der Frösche weniger deutlich ausgeprägt, während bei den schwimmenden Larven die Seitenlage bald die Störungen der koordinierten Bewegungen zeigte. Nach Ablauf der ersten Stunde war der Zustand ziemlich unverändert. Auf äußere Reize sprachen die Frösche nicht mit der gleichen Lebhaftigkeit wie die Larven an, die durch starkes Zappeln bei Erschütterung und direktem Reiz in diesem Stadium eine Steigerung der taktilen Reflexe bewiesen. Abgeschwächte Gegenbewegungen beim Abziehen der Beine waren nicht mit Sicherheit festzustellen. Die beiden ersten Versuche ergaben nach 4 bezw. 3½ Stunden eine Vollnarkose der Rana temporaria in der Konzentration 1 : 1000. Die Tiere tolerierten die Rückenlage und boten das Bild der schlaffen Lähmung. Daß letztere auf eine Gehirnnarkose zurückzuführen ist, ergab die Reizung mit Induktionsströmen, die die Intaktheit der peripheren Nerven erwies. In einem Falle wurde zu diesem Zwecke der Nervus Ischiadicus freipräpariert und isoliert gereizt.

Der erste Frosch wurde nach Eintritt der Vollnarkose wieder in Wasser zurückgebracht. Nach 4 Stunden machte er Abwehrbewegungen bei äußeren Reizen. In Rückenlage führte er zeitweise Spontanbewegungen aus. Nach weiteren 2 Stunden bestand noch sichtliche Benommenheit; allmählich häuften sich die Spontanbewegungen bei natürlicher Körperhaltung.

In schwächeren Lösungen von Dulzin-Wasser verstrich bis zum Eintritt des Toleranzstadiums eine entsprechend längere Frist. In einer Konzentration 1 : 2000 konnte erst nach 12 Stunden eine Vollnarkose erzielt werden, während in einer Lösung 1 : 1000 nach 16 Stunden bereits Totenstarre eingetreten war. Eine Lösung 1 : 1500 brachte nach 21 Stunden den Tod, charakterisiert durch Herzstillstand in Diastole und Eintritt der Totenstarre.

Bei einem weiteren Versuch wurden eine Rana temporaria und eine Ran. esculenta gleichzeitig unter die Wirkung von Dulzin-Wasser 1 : 2000 gesetzt. Dabei resultierte ein bedeutender Unterschied der Giftfestigkeit beider Froscharten gegenüber Dulzin. Nach 5 Stunden war die Rana esculenta weniger lebhaft, nach 7 Stunden machte sie noch Abwehrbewegungen in Zwangslage. 9 Stunden nach Beginn des Versuchs war bei der Rana esculenta bereits Narkose eingetreten, während die Rana temporaria noch keine Besonderheiten zeigte. Nach weiteren 12 Stunden erst tolerierte sie die Zwangslage. Das Herz der Rana esculenta stand zu dieser Zeit bereits still und durch elektrische Reize war keine Reaktion mehr auszulösen.

C. Teilungskoeffizient und wirksame Molekularkonzentration.

Haben die angeführten Versuche erwiesen, daß die äußerlich wahrnehmbare Wirkungsart des Dulzins ganz den Vorgängen bei Verabreichung eines indifferenten Narkotismus entspricht, so lag es nahe, auch auf die theoretische Seite dieser Wirkung vergleichsweise einzugehen.

Den Schlüssel zum Verständnis der indifferenten narkotischen Wirkung fand man in der Lösungsaffinität der betreffenden Narkotika zu den lipoiden Substanzen des Zentralnervensystems, zu Lezithin und Cholesterin. Bei weiterem Ausbau dieser physikalisch-chemischen Theorie wurde neben der Fähigkeit, sich in Fetten zu lösen, auch die Notwendigkeit einer gewissen Wasserlöslichkeit als die Voraussetzung für eine neurotrope Wirkung erkannt. Overton stellt bei seinen Studien fest, daß die meisten organischen Verbindungen umso schneller in das Protplasma einzudringen vermögen, je größer die Fettlöslichkeit im Verhältnis zur Löslichkeit in wässrigen Medien ist. Der reversible Vorgang sei dann beendet, wenn ein Gleichgewichtszustand hergestellt sei, der einen bestimmten

Teilungskoeffizienten zwischen dem fettigem Lösungsmittel und dem Wasser entspreche.

Da die Bestimmung des Teilungskoeffizienten zwischen den lipoiden Gehirnsubstanzen und dem Blutplasma technisch unmöglich ist, suchte man nach physikalisch äquivalenten Stoffen, deren Löslichkeitsverhältnisse annähernd den gesuchten entsprachen. Diese Konstante wurde in dem Teilungskoeffizienten zwischen Oel und Wasser gefunden.

Die Bestimmung des Teilungskoeffizienten für Dulzin verdanke ich Herrn Dr. Hennig am pharmakologischen Institut zu Marburg. Er beträgt 0,239.

Es hat sich nun erwiesen, daß die Wirkungsstärke eines Narkotikums in einem bestimmten Verhältnis zu seinem Teilungskoeffizienten steht und zwar sinkt die zur Narkose notwendige Mindestkonzentration im gleichen Maße als die Größe des Teilungskoeffizienten zunimmt. Vergleicht man den Teilungskoeffizienten des Dulzins mit dem der anderen Narkotika, so ergibt sich, daß er dem des Chloralhydrats (0,22) am nächsten kommt. Die wirksame Molekularkonzentration des Chlorhydrats ist 0,025, die des Dulzins aber 0,00185.

D) Versuche mit Reflexfröschen.

Die folgende Prüfung sollte Klarheit verschaffen über die Wirkung des Dulzins auf dem Reflexbogen. Dazu bediente ich mich des Türck'schen Verfahrens mit abgestuftem Säurereiz. Als Reizdosen dienten Lösungen von Normalsalzsäure in der Stärke von

$$\frac{N}{80}, \frac{N}{60}, \frac{N}{40}, \frac{N}{40} \text{ und } \frac{N}{10}.$$

Die Versuchsanordung lehnte sich an die in der Dissertation von Eduard Theys („Zur Kenntnis der zentralen Wirkung des Uzarons") beschriebene Methode an. Zur Orientierung sei vorausgeschickt, daß bei den verwendeten Reflexfröschen durch Abtrennung des Markes in der hinteren Trommelfelllinie das Gehirn ausgeschaltet

wurde. Die Frösche lagen zwischen den aus den Tabellen ersichtlichen Versuchszeiten in Lösungen von Dulzinwasser. Der Reiz erfolgte in der Weise, daß der Fuß beiderseits, jedoch nacheinander, bis zum Gelenk in die Säurelösung tauchte. Nach jeder Reizung wurden die Beine sorgfältig mit Wasser abgespült und die Frösche wieder in Lösung gebracht. Unter Reizzeit ist diejenige Zeit verstanden, die verstreicht zwischen der Applikation des Reizes und der ausgelösten Reflexzuckung. War mit der gebrauchten Salzsäurelösung kein Reiz auszulösen, wurde mit der nächst höheren Konzentration der Versuch wiederholt. Das Kreuz (+) bedeutet den positiven, der Strich (—) den negativen Ausfall der Reizung. Ich lasse nun die Tabellen folgen.

Tabelle 4.

Rana temporaria, vor 1 Stunde enthirnt.

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit links	Reizzeit rechts	Erfolg l.	Erfolg r.	Bemerkungen
11 h 40 a. m	$\frac{n}{80}$	9 sec.	10 sec.	+	+	
11 h 45						in Dulzin-Wasser 1 : 3000 gelegt
12 h	$\frac{n}{80}$	15 sec.	29 sec.	+	+	
12 h 15 p. m.	$\frac{n}{80}$	27 sec.	60 sec.	+	+	
12 h 30	$\frac{n}{80}$	23 sec.	23 sec.	+	+	
12 h 45	$\frac{n}{80}$	34 sec.	60 sec.	+	—	
	$\frac{n}{60}$	19 sec.	60 sec.	+	+	
1 h	$\frac{n}{80}$	41 sec.	60 sec.	+	—	
	$\frac{n}{60}$	19 sec.	13 sec.	+	+	
1 h 15	$\frac{n}{80}$	56 sec.	60 sec.	+	+	
	$\frac{n}{60}$	20 sec.	42 sec.	+	+	
2 h 15	$\frac{n}{80}$	60 sec.	60 sec.	—	—	
	$\frac{n}{60}$	32 sec.	60 sec.	+	—	
	$\frac{n}{40}$	7 sec.	20 sec.	+	+	
4 h 35	$\frac{n}{60}$	60 sec.	60 sec.	—	—	
	$\frac{n}{40}$			—	—	
	$\frac{n}{10}$			—	—	
4 h 50						In Wasser zurück
5 h 20	$\frac{n}{10}$	60 sec.	60 sec.	—	—	
5 h 50	$\frac{n}{20}$	60 sec.	60 sec.	—	—	
	$\frac{n}{10}$	60 sec.	6 sec.	—	+	
6 h 5	$\frac{n}{10}$	60 sec.	60 sec.	—	—	
nach 16 Std.	$\frac{n}{10}$	60 sec.	60 sec.	—	—	Das linke Bein ist elektr. noch reizbar. Stark verlangsamte u. schwache Herzaktion

Tabelle 5.

Rana temporaria, vor 5 Stunden enthirnt.

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit links	Reizzeit rechts	Erfolg l.	Erfolg r.	Bemerkungen
4 h 10	$\frac{n}{80}$	60 sec.	60 sec.	—	—	
	$\frac{n}{60}$	50 sec.	25 sec.	+	+	
4 h 15						In Dulzin-Wasser 1 : 1000 gebracht.
4 h 25	$\frac{n}{80}$	60 sec.	60 sec.	—	—	
	$\frac{n}{60}$	26 sec.	7 sec.	+	+	
4 h 40	$\frac{n}{60}$	45 sec.	42 sec.	+	+	
4 h 55	$\frac{n}{60}$	60 sec.	60 sec.	—	—	
	$\frac{n}{40}$	17 sec.	18 sec.	+	+	
5 h 10	$\frac{n}{40}$	60 sec.	60 sec.	—	—	
	$\frac{n}{20}$	60 sec.	60 sec.	—	—	
5 h 30	$\frac{n}{10}$	90 sec.	90 sec.	—	—	
7 h o						Exitus. Sektion: Herz in Diastole.

Tabelle 6.

Rana esculenta, vor 6 Stunden enthirnt.

Versuchszeit	Reizstärke	Reizzeit links	Reizzeit rechts	Erfolg l.	Erfolg r.	Bemerkungen
3 h 40 p. m.	$\frac{n}{80}$	59 sec.	60 sec.	+	—	Um 3 h 45 in Dulzin-Wasser 1 : 1000 gebracht.
	$\frac{n}{60}$	15 sec.	16 sec.	+	+	
4 h	$\frac{n}{60}$	17 sec.	25 sec.	+	+	
4 h 20	$\frac{n}{60}$	5 sec.	9 sec.	+	+	
	$\frac{n}{80}$	22 sec.	13 sec.	+	+	
4 h 40	$\frac{n}{80}$	45 sec.	33 sec.	+	+	
5 h						Herzstillstand

Die Tabelle 4 zeigt einen Versuch mit Dulzinwasserlösung 1 : 3000. Der Frosch war erst eine Stunde vorher enthirnt worden, doch zeigt der Verlauf des Versuchs, daß die Schockwirkung bereits abgeklungen war. Nach $^3/_4$ Stunden weist die Reizzeit eine geringe Verkürzung auf. Dieser vorübergehenden Steigerung der Reflexerregbarkeit folgte die allmähliche Lähmung der reflexübertragenden Apparate. Nach 16 Stunden hatte die gesonderte elektrische Reizung des linken Beins noch Erfolg, nachdem die Reflexerregbarkeit für die angewandten Säurelösungen bereits erloschen war. Es mag noch hervorgehoben werden, daß das linke Bein des Frosches, der nach Aufhebung der Reflexerregbarkeit eine Stunde lang in Wasser lag, auf einen Säurereiz $\frac{n}{10}$ auffallenderweise nach 6 Sek. ansprach.

Die anfängliche Steigerung der Reflexerregbarkeit kam in den konzentrierteren Lösungen 1 : 1000 Dulzin-Wasser schärfer zum Ausdruck. Aus der Tabelle 5 geht hervor, daß nach einer 10 Minuten langen Einwirkung der Versuchslösung die Reizzeit sich ungefähr um das Doppelte bezw. Dreifache verkürzt hatte. Deutlicher noch tritt diese Erscheinung in Tabelle 6 zutage. Nach 40 Minuten hatte sich die Reizzeit bis zur Reflexzuckung von 15 auf 5 und von 17 auf 9 Sekunden bei $\frac{n}{60}$ Reizstärke verringert. Parallel geht die Verkürzung der Reizzeit bei $\frac{n}{80}$ Reizstärke. Um 4 h 40, also 1 Stunde nach Beginn des Versuchs, betrug die Reizzeit bei $\frac{n}{80}$ 45 bezw. 33 Sekunden, während der Reflexfrosch anfänglich mit dem rechten Bein erst nach 59 Sekunden, mit dem linken 60 Sekunden noch nicht reagiert hatte. In beiden Fällen nahm die Zahl der Herzpulse sukzessiv ab. Nach 3 Stunden bezw. 1 Stunde 20 Minuten war der Exitus eingetreten. Die Sektion ergab Herzstillstand in Diastole. Schon früher war gelegentlich der Narkoseversuche auf die größere Giftempfindlichkeit der Rana esculenta gegenüber Dulzin hingewiesen werden.

Die oben gemachte Beobachtung fand hier eine Bestätigung.

Die Versuche mußten bei verhältnismäßig hoher Zimmertemperatur im Sommer durchgeführt werden, was für die Beurteilung dieser Experimente ins Gewicht fällt. Immerhin hat sich erwiesen, daß Dulzin auch auf jene Apparate des Rückenmarks, die die Ueberführung des zentripetalen Reizes in den zentrifugalen vermitteln, eine ausgesprochen lähmende Wirkung ausübt, was sowohl in der Verlängerung der Reizzeit wie auch in der Erhöhung der Reizschwelle zum Ausdruck kommt. Dem paralytischen Stadium geht ein Stadium der erhöhten Erregbarkeit voraus.

Bei Geschmacksprüfungen und bei Versuchen am Frosch konnte eine lokalanästhetische Wirkung des Dulzins nie festgestellt werden. Es kommt das insofern in Betracht, als die Aenderung der Reflexerregbarkeit auch auf Funktionsstörungen der sensiblen Endapparate zugeführt werden könnte.

II. Wirkung auf die Nervenstämme.

Die folgenden Versuche wurden in der Weise durchgeführt, daß der Gastrocnemius des Frosches im Zusammenhang mit dem isolierten Ischiadicus herauspräpariert wurde. Der Muskel wurde in ein Schälchen mit Ringerlösung gelegt, das Ende des Ischadikus in ein zweites, mit Dulzin-Ringerlösung gefülltes Schälchen. Zum Zwecke der elektrischen Reizung wurde das Präparat vorübergehend aus der Lösung genommen. Die Reizung erfolgte mit Induktionsschlägen am freien Nervenstamm.

Tabelle 7.
Ischiadikus mit Gastrocnemius.

	Versuchspräparat (1 Tag in Ringer)		Kontrollpräparat (1 Tag in Ringer)	
Zeit	Lösung	Reiz-schwelle	Lösung	Reiz-schwelle
4 h 45	Dulzin-Ringer 1 : 2000	N 27 M 40	Ringer	N 26 M 40
nach 20′	N, M reagieren	N 27 M 27	N, M normal	N 26 M 40
nach 40′	N reaktionslos M reagiert	N — M 20	N, M „	N 26 M 40
nach 80′	Befund unverändert			

Tabelle 8.
Ischiadikus mit Gastrocnemius

Zeit	Lösung	Reiz-schwelle	Lösung	Reiz-schwelle
12 h	1 : 3000 Dulzin-Ringer	40	1 : 4000 Dulzin-Ringer	40
nach 30′		40		40
nach 4 Std.	geringer Ausschlag	17	geringer Ansschlag	18
nach 5 Std. 15′	„	15	„	15
nach 6 Std.	„	15	„	15
nach 6 Std. 45′	kaum merklicher Ausschlag	15	kaum merklicher Ausschlag	15
nach 32 Std.	gelähmt	—	gelähmt	—

Tabelle 9.
Ischiadicus mit Gastrocnemius.

Zeit	Lösung	Reiz-schwelle	Lösung	Reiz-schwelle
12 h 30′	1 : 3000 Dulzin-Ringer	40	1 : 4000 Dulzin-Ringer	40
nach 20′		40		40
nach 1 Std. 50′	Muskelkontraktion merklich schwäch.	25	Geringer Ausschlag	23
nach 8 Std.	Gibt noch schwach. Ausschlag	13	Reaktionslos	—
nach 21 Std.	gelähmt	—		

Die Abnahme der Reizbarkeit kommt einerseits in der zunehmenden Verringerung des Rollenabstandes, also der Erhöhung der Reizschwelle, andererseits in der abgeschwächten Erfolgszuckung zum Ausdruck. Beim Versuch mit der Lösung 1 : 2000 ist dies ohne weiteres ersichtlich; während das Kontrollpräparat nach 80 Minuten keine Aenderung der Erregbarkeit aufwies, war der Nerv des Versuchspräparats nach 40 Minuten reaktionslos. In den Konzentrationen 1 : 3000 bezw. 1 : 4000 war der Vorgang analog, wenn auch die Wirkung erheblich verzögert war. Bei den Versuchen mit narkotisierten Fröschen hatte die Freilegung des Ischiadikus (s. oben) die Intaktheit des Nerven bei Reizung ergeben. Die schlechte Blutversorgung der peripheren Nervenstämme und die schützende Perimysiumhülle mögen diesen Unterschied erklären. Bei den Versuchen mit dem isolierten Nerv-Muskelpräparat hatte die Dulzinlösung dagegen die Möglichkeit, am abgeschnittenen Nervenende in das Nervenzwischengewebe einzudringen und so die einzelnen Nervenfasern unmittelbar zu umspülen. Die lähmende Wirkung des Dulzins erstreckt sich also, wie die angeführten Versuche ergaben, auch auf die peripheren Nerven.

III. Einwirkung auf den quergestreiften Froschmuskel.

A.

Zwei Sartorien wurden freipräpariert und in Dulzinlösung 1 : 3000 bezw. 1 : 4000 gelegt, nachdem vorher ihre Reizschwelle (40) bestimmt worden war. Der Versuch wurde mit Induktionsströmen in der gleichen Weise wie am Nerv-Muskelpräparat durchgeführt. Tags darauf wurde mit zwei frischen Muskelpräparaten der Versuch wiederholt. Das Ergebnis ist aus den folgenden Tabellen ersichtlich.

Tabelle 10.

Sartorien von Rana temp.

Zeit	Veränderung	Reiz-schwelle	Veränderung	Reiz-schwelle
12 h	Muskel in Dulzin-Ringer 1 : 3000 gebracht	40	Muskel in Dulzin-Ringer 1 : 4000 gebracht	40
nach 30′		27		40
nach 4 h	Leichte Kontraktur	25	Keine Veränderung	35
nach 5 h 15′	Kontraktur stärker	25	„	33
nach 6 h	Kontraktur nimmt zu	23	Minimale Korrektur	30
nach 6 h 30		19	„	26
nach 32 h	Vollkommen kontrahiert	—	Vollkommen kontrahiert	—

Tabelle 11.

Sartorien von Ran. temp.

Zeit	Veränderung des Muskels	Reiz-schwelle	Veränderung des Muskels	Reiz-schwelle
12 h 30′ p. m.	Muskel in Dulzin-Ringer 1 : 3000 gebracht	40	Muskel in Dulzin-Ringer 1 : 4000 gebracht	40
nach 20′		28		38
nach 1 h 50′		28		37
nach 8 h	Teilweise Kontraktur	20	Sichtbarer Zustand unverändert	32
nach 21 h	Vollkommene Kontraktur	—	Unverkürzt	30

Neben der raschen, regelmäßigen Erhöhung der Reizschwellen, die bei beiden Versuchen ein übereinstimmendes Resultat zeigt, ist besonders beachtenswert die zunehmende Kontraktur des Muskels. In der Lösung 1 : 3000, der Schwellenkonzentration der narkotischen Wirkung, tritt die Muskelverkürzung schon nach einigen Stunden auf. Bei der Lösung 1 : 4000 ist diese Erscheinung, wie die der Lähmung, offenbar nicht mehr konstant, dagegen wird die elektrische Erregbarkeit gleichfalls herabgesetzt. In der Lösung 1 : 3000 war der Muskel nach 20 Stunden maximal verkürzt und die Erregbarkeit erloschen.

Um die Verkürzung des Muskels graphisch darzustellen, wurden in dem Versuch vom 12. VII. 17. zwei Sartorien von Rana esculenta in Dulzin-Ringerlösung 1:2000 gebracht und die Gefäße, die die Lösung enthielten untereinander an einem Stativ befestigt. Die beiden parallelen Schreibhebel des Myographions registrierten die Kontraktur der Muskeln, die ruhig in der Lösung hingen. Die gleichmäßige Verkürzung der beiden Muskeln zeigte sich in dem parallelen Verlauf der Kurven. Die Kurvenlinie erhob sich, besonders zu Beginn der Dulzinwirkung, in schnellem Anstieg von der Abszisse ab. Die Messung des Abstandes von der Abszisse ergab nach 2 Stunden 55, eine Kontraktur von 12,5 mm und nach weiteren 3 Stunden eine solche von 18,6 mm. Bei der vierfachen Vergrößerung durch den Schreibhebel sind diese Maßzahlen der registrierten Kurve natürlich das Vierfache der tatsächlichen Kontraktur des Muskels. Nach ungefähr 5 Stunden der Giftwirkung zeigten die Muskeln in ihrer weißlichen trüben Verfärbung das Bild der eingetretenen Totenstarre.

B.

Bei Anordnung der folgenden Versuche, die den Lähmungsvorgang des Froschmuskels unter Dulzinwirkung graphisch darstellen sollten, hing der Froschsartorius in einem mit Dulzin-Ringerlösung gefüllten Glasgefäß. Dabei waren die beiden Muskelenden oben mittels eines Häkchens an dem mit dem Schreibhebel verbundenen Fadenzug, unten mit einem gleichen Häkchen am Ende eines verschiebbaren Glasstabes befestigt. Durch das Innere des Glasstabes zog sich der metallene Leitungsfaden, an den der Leitungsdraht geschlossen war. Um den Stromkreis zu schließen, wurde ein Häkchen in das obere Muskelende gehängt, das durch einen Platin-Iridiumfaden mit dem zweiten Leitungsdraht verbunden war. Arbeiteten zwei Muskeln zugleich, so erfuhr die Anordnung eine entsprechende Aenderung, die es ermöglichte, den zweiten Muskel ebenfalls in den Stromkreis

einzuschalten. Das Glasgefäß, das die Versuchslösung enthielt, war mit einem zweiten durch ein Gummirohr verbunden, so daß nach dem System der kommunzierenden Röhren sich der Flüssigkeitsspiegel auf gleiche Höhe einstellte. Da die zweite Glasröhre leicht aus einer beweglichen Metallspange zu heben war, vollzog sich die Auswechselungen der Lösungen ohne Schwierigkeit. Ein Zimmermann'sches Stativ, an dem der Schreibapparat befestigt war, gestattete die leichte Verschiebbarkeit in der senkrechten und horizontalen Ebene.

Durch einen besonderen Schlagwähler, der in der Dissertation von Eduard Theys näher beschrieben ist, wurden die Schließungsströme ausgeschaltet. Vor Beginn eines Versuches wurde stets derjenige größte Rollenabstand des Induktoriums ermittelt, der noch im Stande war, maximale Zuckungen auszulösen. Die Vergrößerung des Schreibhebels betrug bei allen Versuchen das Vierfache des tatsächlichen Ausschlages, die Belastung richtete sich jeweils nach der Hubkraft des Muskels. Die Kurven wurden auf einer mittels Uhrwerk getriebenen Schreibtrommel registriert.

1. Versuch vom 12. VII. 17.
   Sartorien pon Rana esculenta.
   Belastung 5 g.
   Dulzin-Ringer 1 : 1000.

Der Muskel, der eine Weile in Ringerflüssigkeit gearbeitet hatte, zeigte sofort mit dem Einfall der Dulzin-Wirkung eine rapide Abnahme der Zuckungshöhe und war nach 20 Minuten gelähmt. Die Lösung wurde nunmehr ausgewechselt, an Stelle von Dulzin-Ringer wieder Ringer eingefüllt. Sofort nahm der Muskel die Arbeit wieder auf und erholte sich rasch annähernd bis zur ursprünglichen Zuckungshöhe. Es fiel dabei auf, daß im Ansteigen des Fußpunktes wieder deutlich die Kontraktur des Muskels zum Ausdruck kam.

2. Versuch vom 14. VII. 17.
   Sartorien von Rana temp.

Belastung 5 g.
Dulzin-Ringer 1 : 2000.

Während bei der Dulzin-Ringerlösung 1 : 1000 nach 20 Minuten der Muskel vollkommen gelähmt war, war hier die Lähmung nach 25 Minuten nock keine totale. In Ringerlösung erholte sich der Muskel vollständig in 35 Minuten. Der Versuch zeigte weiter keine Besonderheiten.

3. Versuch vom 16. VII. 17.
Sartorien von Rana temp.
Belastung 5 g.
Dulzin-Ringer 1 : 3000.

Die Lösung 1 : 3000 bewirkte im Verlauf einer Stunde eine konstante Abnahme der Zuckungshöhe des Muskels. Dabei zeigte die Verbindungslinie der oberen Ordinatenpole zu Beginn der Dulzinwirkung den raschesten Abstieg, später eine Verflachung des Bogens. Auch hier erholte sich der Muskel sofort wieder in Ringerlösung, nach 30 Minuten hatte er die Zuckungshöhe des Kontrollpräparates erreicht.

4. Versuch vom 18. VII. 17.
Sartorien von Rana temp.
Belastung 5 g.
Dulzin-Ringer 1 : 1000 und 1500.

Die Lösung 1 : 1000 bewirkte nach 25 Minuten den Stillstand der Muskeltätigkeit. Sofort, nachdem der Muskel in Ringerlösung zurückgebracht war, nahm er die Arbeit wieder auf. In der Lösung 1 : 1500 trat erst nach 1 Stunde 25 Minuten die Lähmung ein. In Ringerlösung erholte sich der Muskel rasch. Die Kontraktur war hier besonders deutlich ausgeprägt. Beim Versuch mit der Lösung 1 : 1000 trat sie in geringerem Grade auf, nachdem der gelähmte Muskel in Ringerlösung verbracht war, in der Lösung 1 : 1500 trat sie während der Entgiftung am stärksten in die Erscheinung, doch hatte sich hier der Fußpunkt des Muskels schon im letzten Stadium der Lähmung beträchtlich von der anfänglichen Abszisse gehoben.

5. Versuch vom 2. VIII. 17. (siehe Abb. I).
Sartorien von Rana esculenta.
Belastung 6 g.
Dulzin-Ringer 1 : 2000.

Der Versuch 2 hatte die lähmende Wirkung einer Lösung 1 : 2000 nur über eine kurze Zeitspanne verfolgt. Auch der neuerliche Versuch zeigte zunächst den typischen Abfall den Zuckungshöhe, bei längerer Beobachtung zeigte sich wider Erwarten, daß die lähmende Wirkung des Dulzins nur einen gewissen Grad erreichte. Nach einer Stunde des raschen Abstiegs stellte sich die Verbindungslinie der Zuckungshöhen auf ein in der Folge gleichbleibendes Niveau ein, das bis zur Auswechselung auf Ringerlösung beibehalten wurde. Zwei Stunden lang blieb die konstante Niveaueinstellung unverändert, auch beim zweiten Muskel trat keine Lähmung auf. Der erste Muskel zeigte eine minimale Kontraktur im Entgiftungsstadium, beim zweiten Muskel setzte die allmählich zunehmende Verkürzung eine Stunde nach der Dulzinwirkung ein.

6. Versuch vom 3. VIII. 17. (siehe Abb. II).
Sartorien von Rana temp.
Belastung 6 g.
Dulzin-Ringer 1 : 1000, 1 : 2000, 1 : 3000.

Nach Einwirkung einer Dulzin-Ringerlösung 1 : 1000 wieder steiler Abfall der Zuckungshöhen in S-förmiger Kurve und Lähmung nach 45 Minuten. Nach 5 Minuten langer Lähmung wurde Ringer ausgewechselt, was die sofortige Erholung in steilem Anstieg zur Folge hatte. Die Muskelkontraktur war hier stärker als bei allen vorangehenden Versuchen. Eine Stunde 40 Minuten nach Einbringung in Ringerlösung war der Fußpunkt der Kurve noch im Steigen begriffen. Bei dem nunmehr erfolgenden Lösungswechsel auf Dulzin-Ringer 1 : 3000 nahm die Kontraktur weiter in stets gleichem Maße zu, so daß der Muskel nach 4 Stunden eine ganz erhebliche Verkürzung aufwies. Erst eine erneute Erholung in Ringerlösung führte

gleichzeitig zu einer, allerdings sehr raschen Lösung der Kontraktur und die Abszisse sank annähernd auf das anfängliche Niveau.

Der zweite Muskel war in einer Lösung 1 : 2000 nach 3 Stunden nahezu gelähmt. Die Kontraktur setzte hier nach 1½ Stunden ziemlich plötzlich ein, nahm rasch zu und stieg auch in Ringerlösung noch 45 Minuten an. In der Folgezeit löste sie sich wieder, doch stand der Fußpunkt der Kurve 3 Stunden nach Einwirkung der Ringerlösung noch 7 mm über den Fußpunkt zu Beginn des Versuchs.

Uebereinstimmend zeigte sich bei all diesen Versuchen mit Dulzinlösungen schwächerer Konzentration, daß die Wirkung des Dulzins nach Einbringung des Muskels in Ringerlösung stets eine geraume Zeit fortdauerte. Auffallenderweise trat, trotz der raschen Erholung der nach der Muskelzuckung zu bewertenden Arbeitskraft, die Kontraktur vielfach erst im Entgiftungsstadium in die Erscheinung. Während also die lähmende Wirkung des Dulzins sofort behoben wurde und die Zuckungshöhe im schnellen Zunehmen begriffen war, blieb die Ringerlösung zunächst ohne Einfluß auf die meist zunehmende Muskel-Kontraktur.

7. Versuch vom 4. VIII. 17. (siehe Abb. III)
Sartorien von Rana temp.
Belastung 6 g.
Dulzin-Ringer 1 : 1000, 1 : 2000, 1 : 4000.

Der Versuch bestätigte im wesentlichen die bisherigen Ergebnisse. Es mag hervorgehoben werden, daß die Lösung 1 : 2000 hier in derselben Zeit wie die Lösung 1 : 1000, nämlich in der kurzen Spanne von 45 Minuten, zu einer kompletten Lähmung des Muskels führte. Die Lösung 1 : 4000 hatte während einer Stunde 25 Minuten eine Verkürzung der Zuckungshöhe des Muskels zur Folge; länger wurde ihre Wirkungsweise nicht verfolgt. Die tonische Muskelverkürzung war ganz schwach in der Lösung 1 : 1000, stärker in der Lösung 1 : 2000. In beiden Fällen trat sie

erst nach Einbringung des Muskels in Ringerlösung auf. In der Lösung 1 : 4000 war sie am stärksten und zwar begann sich der Fußpunkt hier schon in der Giftlösung zu heben.

Zusammenfassend ergaben die angeführten Versuche folgendes Resultat:

1. Dulzin hat auf den quergestreiften Froschmuskel eine lähmende Wirkung in den Konzentrationen 1 : 1000 bis 1 : 4000. Schwächere Lösungen wurden nicht zu diesen Versuchszwecken angewandt.

2. Die Lösungen 1 : 1000 bewirken immer eine komplette Lähmung in 20—45 Minuten. Die Lösung 1 : 1500 führte bei einmaligem Versuch eine Lähmung in 60 Min. herbei.

3. Die Lösung 1 : 2000 erzielte nur in einem Fall, der als Ausnahmefall gelten dürfte, eine vollkommene Lähmung in 45 Minuten, in allen übrigen Fällen nur eine teilweise Lähmung; die Wirkung wurde bis zu 3 Stunden verfolgt. Dabei resultierte ein Versuch vom 2. XII. 17. eine Art partieller Lähmung mit konstanter Niveaueinstellung. Die Verringerung der Hubhöhe erweckt dort den Eindruck, als ob die Möglichkeit bestände, die Kontraktionsfähigkeit der einzelnen Muskelfaser auch nur teilweise zu schädigen.

4. Die Lösungen 1 : 3000 und 1 : 4000 (nur einmal verfolgt) führten nur zu teilweiser Lähmung.

5. Der Vorgang der Lähmung ist stets ein reversibler Prozeß. In Ringerlösung erfolgt rasche Erholung.

6. Der Lähmungsvorgang hat bei der Konzentration 1 : 1000 fast immer, bei schwächeren Konzentrationen regelmäßig eine tonische Verkürzung des Muskels zur Folge. In den schwächeren Lösungen ist sie stärker ausgeprägt, doch ist die Stärke der Kontraktur bei den einzelnen Lösungen inkonstant. Bei der Lösung 1 : 1000 tritt sie erst im Entgiftungsstadium, bei schwächeren Lösungen auch schon unter der Giftwirkung auf.

C.

Bei den 4 Versuchen zur Beobachtung des Verlaufs der isotonischen Muskelzuckung hing der Sartorius in Dulzin-Ringerlösungen von der Konzentration 1 : 1000 bezw. 1 : 1500 (Versuche vom 7. VIII. 17., 8. VIII. 17., 8. VIII. 17., 9. VIII. 17.) Die Belastung betrug 6 g, die Vergrößerung durch den Schreibhebel 4. Die Versuche wurden mit dem Fick'schen Zylindermyographion durchgeführt.

Versuch IX. 7. VIII. 17. Rana temp. Sartorius. Belast. 6 g; Vergröß. 1 : 4.

Zeit	Zuckungslänge mm	Zuckungshöhe mm	Latenzzeit mm	Bemerkungen
12 h 16	55	21	6,5	in Ringer
17				Dulzin-Ringer 1 : 1000.
27	57	18	7	
37	61	16	7	
47	ca. 63	12	7	bleibt wellenförmig etwas über d. Nulllinie.
57	ca. 65	5,5	8	„ „ „ „ „ „
1 h 07	78	1,5	10	erhebt sich noch mal über die Nulllinie.

Versuch X. 8. VIII. 17. Rana temp. Sartorius. Belast. 6 g; Vergröß. 1 : 4.

11 h 50	59,5	19,5	3,5	in Ringer.
12 h				Dulzin-Ringer 1 : 1000.
05	55,5	17	5,0	
15	56	8	5,5	
20	69	1,5	8,0	
25	67	1	10,0	später noch einige Erhebungen.

Versuch XI. 8. VIII. 17. Rana temp. Sartorius. Belast. 1,2 g; Vergröß. 1 : 4

2 h	75	22,5	5,5	in Ringer.
				Dulzin-Ringer 1 : 1500.
2 h 05	74	17	6,5	
10	76	12,5	8	
15	76	10	8	
20	88	7	9	
25	96	6	8	
30	96	5,5	9	

Versuch XII. (siehe Abb. IV). 8. VIII. 17. Rana temp. Sartorius. Belast. 2,4; Vergröß. 1 : 4.

Zeit	Zuckungslänge mm	Zuckungshöhe mm	Latenzzeit mm	Bemerkungen
3 h 45	68	15,5	8	in Ringer.
				Dulzin-Ringer 1 : 1000.
50	68,5	12	8,5	
55	76	13	7,5	noch eine Erhebung über die Nulllinie.
4 h 05	73	6	9	
15	78	7,5	8	
25	ca. 78	5,5	8	bleibt dauernd 1 mm über der Nulllinie
35	ca. 80	4,5	10,5	„ „ 0,5 „ „ „ „
45	ca. 80	4	8,5	„ „ 0,5 „ „ „ „
55	ca. 78	3	12	„ „ 0,25 „ „ „ „
5 h 05	ca. 79	2,5	11	„ „ 0,25 „ „ „ „

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß sich sehr rasch auf Dulzin-Ringer 1 : 1000 eine Lähmung ausbildet, ganz so, wie sie früher beobachtet wurde. Der genaueren Beobachtung der Zuckungskurve lehrt uns aber, daß gleichzeitig mit der Abnahme der Zuckungshöhe sich der zeitliche Verlauf der Kurve verschiebt: es nimmt die Latenzzeit zu und die Zuckung selbst erscheint verlängert. Dabei bleibt ein Verkürzungsrest zurück, ein Verhalten, das an die Ausbildung einer Kontraktur bei rhythmischen Reizen erinnert, wie es oben beschrieben wurde. Dadurch ist dann die Bestimmung der Länge der Zuckungskurve — als Maß für die Dauer der Zuckung — nur annähernd möglich; denn als Ende der Zuckung gilt der Schnittpunkt mit der Nulllinie, wie als Anfang der Punkt der Loslösung der Kurve von derselben, und ein solcher Schnittpunkt fehlt, weil die Kurve bei Ausbildung der Kontraktur über der Nulllinie verharrt. Meist zeigen sich auch einige Nachzuckungen, nachträgliche Erhebungen nach Ablauf der eigentlichen Zuckung, und zwar häufig in rhythmischen Art. Nur in der verdünnten Lösung 1 : 1500 fehlen beide Erscheinungen, die Nachzuckungen und die Kontraktur.

IV. Wirkung auf das Froschherz.

Die folgenden Versuche am isolierten Froschherzen wurden mit einer Trichterkanüle nach Straub durchgeführt. Die Flüssigkeitssäule war ungefähr 3 cm hoch. Die Vergrößerung des Schreibhebels gab das Vierfache des tatsächlichen Ausschlages. Der Hebelzug wurde bis auf einen kleinen Rest durch ein Gegengewicht ausgeglichen.

1. Versuch vom 13. VIII. 17.
Herz von Rana temp.
Dulzin-Ringer 1 : 1000.

Unter Einwirkung des Dulzins sank zunächst die Hubhöhe in der Kanüle, die sich bei Auffrischung der Dulzinlösung noch tiefer stellte. 15 Minuten nach Beginn der Giftwirkung trat Kammerstillstand ein. Der Ventrikel begann jedoch sofort bei Auswechselung auf Ringer wieder zu schlagen. Die Tatsache, daß der Kammerstillstand erst nach nochmaliger Auffrischung der Dulzinlösung erfolgte, mag darauf zurückzuführen sein, daß mit dem ersten Austausch die Ringerlösung nicht vollkommen aus dem Ventrikel ausgespült werden konnte. Die Giftkonzentration 1 : 1000 war so nicht im Flüssigkeitsinhalt des Ventrikels erreicht worden, was erst durch die wiederholte Auswechselung des Dulzins gelang.

Nachdem sich das Herz in Ringerlösung erholt hatte, wurde es wieder mit Dulzin gefüllt. Eine Weile nach eingetretenem Kammerstillstand wurde die Dulzinlösung aufgefrischt und das Herz begann mit dem Momente der Auffrischung wieder zu schlagen. Viermal nacheinander, ohne daß inzwischen Ringer gegeben wurde, wurde dieser Vorgang, jedesmal mit dem gleichen Erfolge, wiederholt. Dabei wurden die registrierten systolischen und diastolischen Exkursionen von Gruppe zu Gruppe kleiner und gleichzeitig verlangsamte sich die Schlagfolge. Kurz vor dem Kammerstillstand verringerte sich die Frequenz bis zur Hälfte. Nachdem so die Giftwirkung eine Stunde angedauert hatte, wurde die Kanüle wieder mit Ringer-

Flüssigkeit aufgefüllt. Die Herztätigkeit erholte sich sofort zur alten Hubhöhe und zur ursprünglichen Frequenz. Im weiteren Verlauf dieses Versuchs bestätigte sich die angeführte Beobachtung, daß der Kammerstillstand erst als Folge eines wiederholten Dulzinwechsels auftrat, während die erstmalige Dulzingabe keine nennenswerte Störung der Herztätigkeit, selbst bei längerer Einwirkung, hervorrufen konnte.

2. Versuch vom 5. III. 19.
Herz von Rana temp.
Dulzin-Ringer 1 : 1000.

Der zweite Versuch bot zu Beginn bei mäßiger Arbeit des noch nicht vollständig erholten Herzens, dasselbe Bild wie das erste, nur trat der Kammerstillstand gleich nach der ersten Verabreichung des Dulzins ein. Das Herz schlug dann in Gruppen, die durch größere, unregelmäßige Pausen getrennt waren, ohne daß, wie beim ersten Versuch, durch den Reiz eines neuen Dulzinwechsels die Wiederaufnahme der Herztätigkeit angeregt zu werden brauchte. Offensichtlich war auch hier die Verlangsamung der Schlagfolge. Zuweilen waren Extrasystolen eingeschaltet, so bei der zweiten größeren Gruppe nach jeder normalen Systole. Ein vollkommener Herzstillstand wurde nie beobachtet, die Vorhöfe machten stets regelmäßige, schwache Kontraktionen, die indes die Kurve nicht mehr zum Ausdruck brachte. Sofort mit Beginn der Dulzineinwirkung erschlafften, bei gleichzeitiger Tonussteigerung der Kammer, die maximal gedehnten Vorhöfe, was auch in dem Sinken der Flüssigkeitssäule zum Ausdruck kam.

Bei weiteren Versuchen mit dem vollkommen erholten Herzen stellten sich bei Dulzinwirkung nur kürzere Pausen der Herztätigkeit ein, bisweilen blieben nur einzelne Systolen aus, oder es trat nur eine bedeutende Verlangsamung der Schlagfolge ein, die jedoch allmählich wieder frequenter wurde. Besonders hervorzuheben ist, daß nach 2½ stündiger Einwirkung von Dulzin das ausgeworfene Schlagvolumen wieder die ursprüngliche Größe

erreichte und auch die Herzfrequenz der anfänglichen Tätigkeit nahezu gleichkam. Ein erneuter Versuch zeitigte dasselbe Ergebnis.

Am folgenden Tage wurde das gleiche, gut erholte Herz atropinisiert, (Versuch vom 6. III. 19) ohne daß das Bild der Dulzinwirkung eine Aenderung erfuhr. Die Vermutung, daß bei Dulzin, ähnlich wie bei Muskarin die Reizung der Hemmungsapparate die lähmende Wirkung veranlaßt, ist damit hinfällig geworden. Jedenfalls ist zu Beginn der Dulzinwirkung der Sinusreiz herabgesetzt. Eine Kammerautomatie, wie sie sonst bei Ausschaltung der führenden Sinusapparate in Kraft tritt, würde nie beobachtet, so daß es den Anschein hat, daß sich die Giftwirkung auch auf die automatischen Zentren oder aber den Herzmuskel direkt erstreckte. Auffallend ist die Tatsache, daß Dulzin den Herzmuskel nur in der höchstmöglichen Konzentration von 1 : 1000, und zwar nur vorübergehend, zu schädigen vermag, während die Wirkung auf den Skelettmuskel schon bei 1 : 4000 beginnt und in höheren Konzentrationen zur dauernden Lähmung führt.

Zusammenfassendes Ergebnis.

Dulzin wirkt nach einem vorübergehenden Stadium der Erregung reversibel lähmend auf das Zentral-Nervensystem. In der Art seiner narkotischen Wirkung scheint es dem Typ der Fiebernarkotika mit ihrer Stelle zwischen den differenten und indifferenten Narkoticis zuzugehören. In Bezug auf den Teilungskoeffizenten (0,239) steht es dem Chloralhydrat nahe, die Schwellenkonzentration ist dagegen zehnfach niederer.

Die peripheren Nerven werden reversibel gelähmt in der gleichen, für die Gehirnnarkose notwendigen Konzentration.

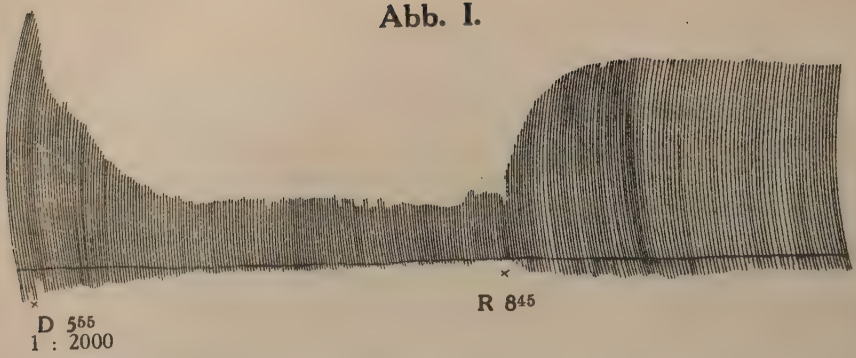
Der quergestreifte Skelettmuskel wird in einer Dulzinlösung 1 : 1000 reversibel gelähmt. Bei geringeren Kon-

zentrationen (1 : 2000—4000) kommt es dagegen nur zu einer Schwächung der Muskelzuckung, in der Weise, daß die Hubhöhen der einzelnen Zuckungen stundenlang auf niedrigerer Höhe bleiben, nach Umschaltung auf Ringer aber wieder auf normale Höhe anwachsen. Der Lähmungsvorgang ist dadurch charakterisiert, daß sich der Zuckungsverlauf bei zunehmender Lähmung nicht wesentlich ändert, während der Lähmung aber, und noch mehr bei der Erholung, sich tonische Kontrakturen einstellen, die sich im Entgiftungsstadium nur ganz allmählich lösen.

Beim ausgeschnittenen Herzen wird stets durch eine Konzentration 1 : 1000 die Schlagfrequenz anfänglich bedeutend herabgesetzt. Der Beginn der Giftwirkung ist fast immer von einem vorübergehenden Stillstand des Ventrikels und einer Erschlaffung der Vorhöfe begleitet. Die Versuche am isolierten Herzen ergaben jedoch übereinstimmend, daß nach mehrstündiger Dulzinwirkung die Herztätigkeit sich wieder vollkommen erholt, die Giftschädigung also nur eine vorübergehende ist. Um so auffälliger ist es, daß beim Herz in situ durch dieselben Konzentrationen eine dauernde Lähmung bewirkt wird.

Für die liebenswürdige Anleitung und Unterstützung spreche ich zum Schlusse der Arbeit dem Herrn Professor Dr. med. et. phil. A. Gürber und dem Herrn Professor Dr Frey meinen aufrichtigen Dank aus.

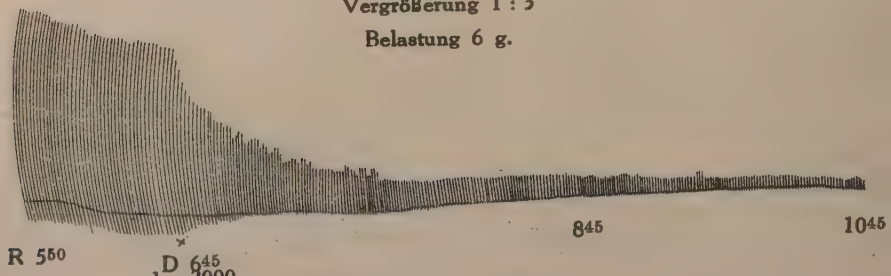
Abb. I.



Sartorien von Rana esculenta

Vergrößerung 1 : 3

Belastung 6 g.



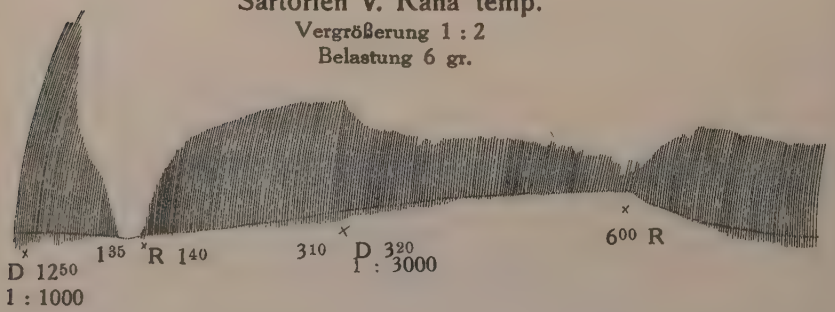
Versuch vom 2. VIII. 17.

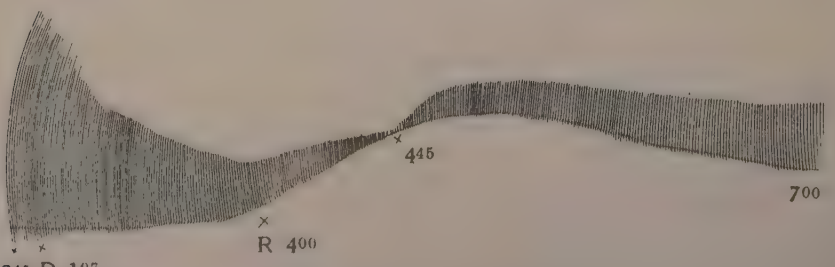
Abb. II.

Sartorien v. Rana temp.

Vergrößerung 1 : 2

Belastung 6 gr.



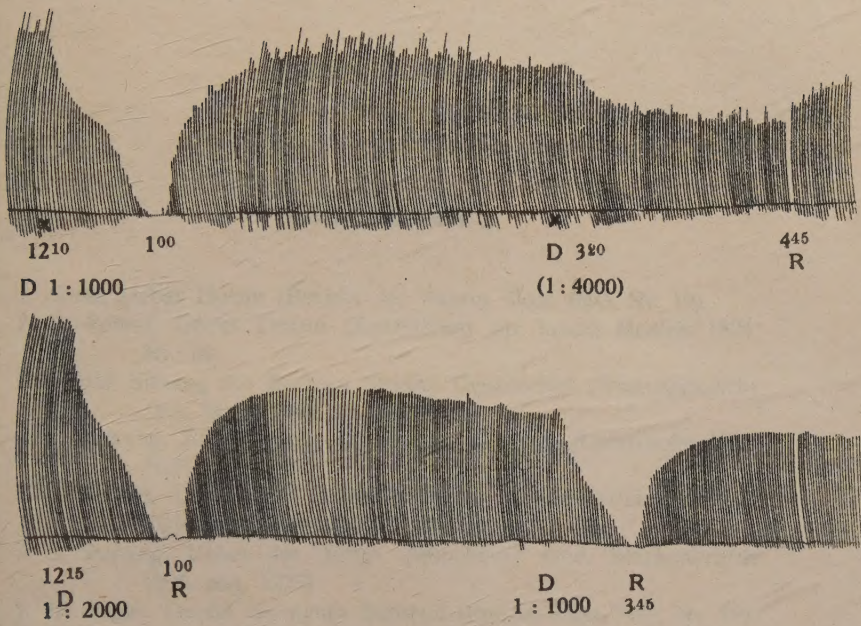


Versuch vom 3. VIII. 17.

Abb. III.

Sartorien v. Rana temp.

Belastung 6 gr. Vergrößerung 1 : 3

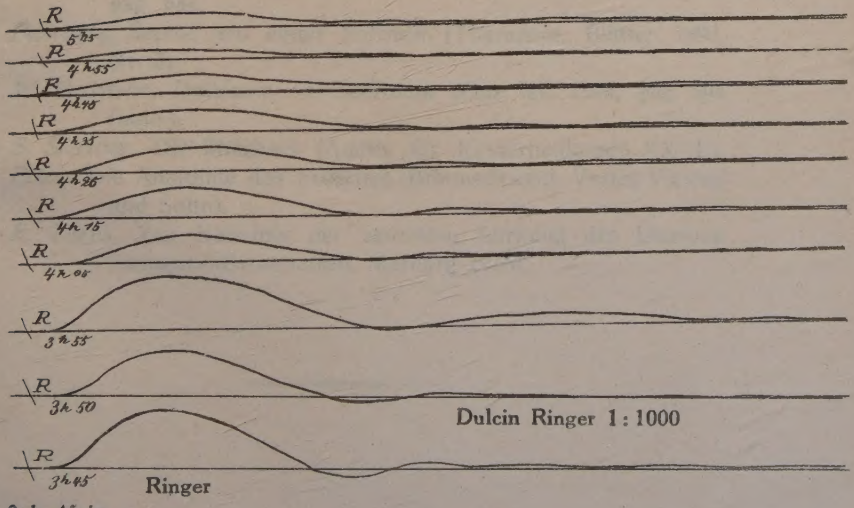


Versuch vom 4. VIII. 17.

Abb. IV.

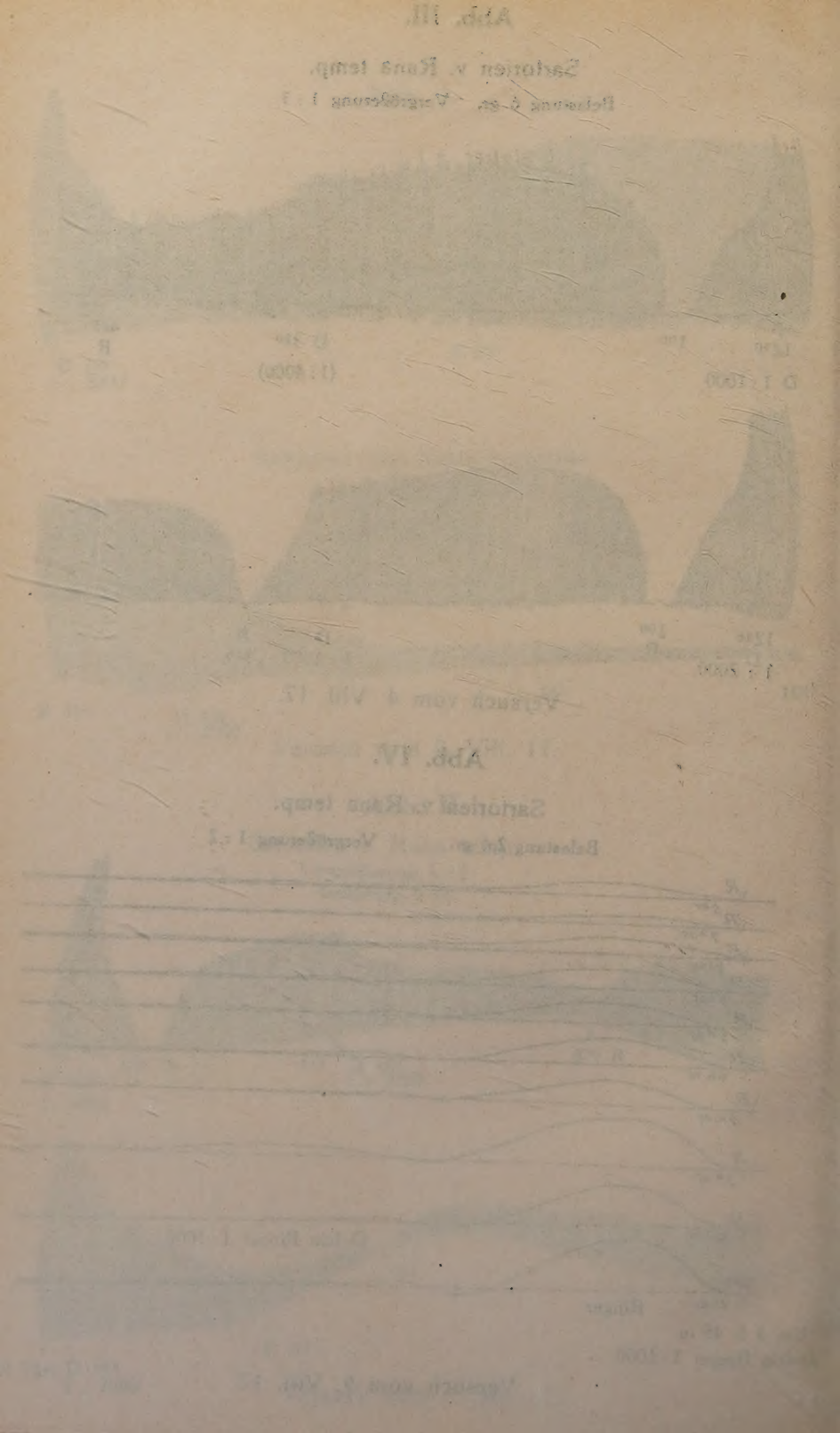
Sartorien v. Rana temp.

Belastung 2,4 gr. Vergrößerung 1 : 2



Um 3 h 45 in
Dulcin Ringer 1 : 1000

Versuch vom 9. VIII. 17.



Literatur.

1. *Stahl,* Ueber Dulzin (Bericht der Pharm. Post 1893, Nr. 19).
2. *R. Robert,* Ueber Dulzin (Zentralblatt für innere Medizin 1894, Nr. 16).
3. *Ewald,* Sitzung der Berliner physiol. Gesellschaft (Sitzungsbericht vom Jahre 1893, Nr. 11).
4. *v. Mehring,* Zur Kenntnis des Dulzins (Therap. Monatshefte 1896, Heft 2, pag. 71).
5. *A. Kossel,* Ueber das Dulzin (Vortrag in der Berliner physiologischen Gesellschaft 7. IV. 1893).
6. *S. Sterling,* Ueber das Dulzin (Münchener med. Wochenschrift 1896, pag. 1227).
7. *H. Hager,* Dulzin ein neuer Süßstoff (Pharm. Post 1893, Nr. 19).
8. *A. Heß,* Ueber den Süßstoff Dulzin, seine Darstellung und Eigenschaften (Riedel'sche Hausdruckerei, Berlin-Britz 1916).
9. *Kossel* und *Ewald,* Sitzung der Berliner physiol. Gesellschaft (Münchener mediz. Wochenschrift 1893, pag. 391).
10. *G. Treupel,* Kurze Bemerkung zu dem Aufsatze „Ueber das Dulzin" (Müncher med. Wochenschrift 1897, pag. 12).
11. *S. Sterling,* Zur Dulzinfrage (Münchener med. Wochenschrift 1897, pag. 63).
12. *Paschkis, Sucrol,* ein neuer Süßstoff (Therapeut. Blätter 1893, Nr. 3).
13. *W. Grostern,* Dulzinum vel Sucrolum (Gaz. lek. 1894, pag. 595 (poln.).
14. *S. Sterling,* Die Rhachitis (Archiv für Kinderheilkunde XX. 1.).
15. *Ecker,* Die Anatomie des Frosches (Braunschweig, Verlag Vieweg und Sohn).
16. *E. Theys,* Zur Kenntnis der zentralen Wirkung des Uzarons (Inaugural-Dissertation, Marburg 1916).

Lebenslauf.

Am 26 April 1891 wurde ich, *Adolf Seiser,* Sohn des Gymnasialprofessors *Edmund Seiser* und seiner Gattin *Karoline Seiser,* geb. *Scherer* zu Würzburg geboren. Ich besuchte das Wilhelmsgymnasium zu München und das humanistische Gymnasium Freising, kam nach Rückversetzung meines Vaters wieder an das Wilhelmsgymnasium München und erhielt dort im Herbste 1910 das Reifezeugnis. Als Student der Medizin bezog ich 1910 die Universität München, bestand im Februar 1913 dort die ärztliche Vorprüfung, genügte im Sommer 1913 meiner militärischen Dienstpflicht und studierte weitere 2 Semester als Kliniker in München. Im August 1914 zog ich ins Feld und kam im Mai 1917 infolge einer Verletzung in ärztliche Behandlung nach Marburg, wo ich die klinischen Vorlesungen während des Sommersemesters hörte und nebenbei am pharmakologischen Institut tätig war. Für das Wintersemester 1917/18 wurde ich zur Vollendung meiner Studien nach Marburg beurlaubt und bestand dort das Staatsexamen. Gleichzeitig erhielt ich die Approbation in Anrechnung meiner militärärztlichen Tätigkeit. Vom März 1915 bis November 1918 stand ich wieder im Felde.

Meine akademischen Lehrer waren:

in München die Professoren: *Rückert, Frank, Röntgen, v. Baeyer, v. Goebel, Mollier, Piloty, Romberg, Borst, Angerer, Döderlein, Posselt, Müller, Pfaundler, v. Tappeiner, Heß.*

in Marburg die Professoren: *Jores, Gasser, v. Bergmann, Hildebrand, König, Zangemeister, Kirstein, Bielschowsky, Grüter, Hagemann, Gürber, Bonhoff, Wagener, Jahrmärker.*